

腎細胞癌術後13年目に発見された膵・十二指腸転移の1例

瀬川 直樹¹, 東 治人¹, 中西 吉彦², 平池 豊²
金原 裕則⁴, 辻 求³, 勝岡 洋治¹¹大阪医科大学応用外科学講座泌尿器科学, ²同大学内科学講座内科学 (II)³同大学付属病院病理部, ⁴かねはらクリニックPANCREATIC AND DUODENAL METASTASES FROM RENAL
CELL CARCINOMA 13 YEARS AFTER RADICAL
NEPHRECTOMY: A CASE REPORTNaoki SEGAWA¹, Haruhito AZUMA¹, Yoshihiko NAKANISHI², Yutaka HIRAIKE²,
Hironori KANEHARA⁴, Motomu TSUJI³ and Yoji KATSUOKA¹¹The Department of Urology, Osaka Medical College²The Department of 2nd Internal Medicine, Osaka Medical College³The Department of Surgical Pathology, Osaka Medical College⁴Kanehara Clinic

A 52-year-old male was admitted to our hospital complaining of orthostatic vertigo, fatigue and weight loss, who underwent right total nephrectomy for renal cell carcinoma(RCC) with curative operation 13 years ago (in 1992). Endoscopic examination revealed a submucosal tumor with erosion in the duodenum. The diagnosis made from the biopsy specimens was metastatic RCC in the duodenum. Abdominal CT scan revealed that his metastasis has spread to the pancreas. Five million units of interferon α was administered intramuscularly three times a week for 1 month. He received blood transfusions and palliative care. He died 5 months later because of disease progression. Metastases of RCC have been often reported in the lungs, the liver, and the bones, but rarely in the gastrointestinal tract. This is a very rare case of metastatic RCC in the duodenum, which was diagnosed 13 years after curative right nephrectomy. Since late recurrence is characteristic of renal cell carcinoma, careful long-term follow-up is needed. To our knowledge, this is the 19th case of duodenal metastasis from RCC reported in the literature.

(Hinyokika Kiyo 52 : 845-850, 2006)

Key words : Renal cell carcinoma, Pancreas metastasis, Duodenal metastasis

緒 言

腎細胞癌の晩期再発・転移は1つの臨床的特徴とされている¹⁾。腎細胞癌の血行性転移として肺・肝・骨は比較的多い。一方、消化器系では膵、胆嚢、小腸にごく少数で、さらに十二指腸への転移はきわめて稀である。今回われわれは、腎細胞癌術後13年目に発見された膵・十二指腸転移の1例を経験したので報告する。

症 例

患者 : 52歳, 男性

主訴 : 起立性眩暈, 全身倦怠感, 体重減少

既往歴 : 9歳時, 虫垂炎 (虫垂切除術)。36歳時, 胃・十二指腸潰瘍 (内服治療)。39歳時, 胆嚢ポリープ (胆嚢摘除術, 右腎摘除時)。45歳時より糖尿病にて経口糖尿病薬を内服中。

家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 1992年10月19日 (39歳時), 当院泌尿器科で右腎腫瘍の診断のもとに根治的右腎摘除術を施行された。腫瘍は右腎下極に存在し, 径 3.5 cm 大で病理診断は renal cell carcinoma, alveolar type, clear cell subtype, pT1a, pV0, G2, INF α , Robson's stage I であった (Fig. 1)。治癒切除と考え, 術後インターフェロン (IFN) 療法は行わず, 退院後は外来にて3~6ヵ月ごとの画像診断などで経過観察を行われていたが特に再発・転移の徴候はなかった。また, 当院消化器内科にて2001年1月 (47歳時) に胃・十二指腸潰瘍の再発を指摘され, 内服治療とともに6ヵ月~1年ごとの定期的上部消化管内視鏡検査を施行されていた。2004年11月頃より起立性眩暈 (立ちくらみ), 全身倦怠感を自覚し, 貧血 (血中 Hb 値 : 8.3 g/dl) を認めた。消化管出血を疑い, 2005年1月, 5月に上部・下部消化管内視鏡検査を行ったが, 胃・十二指腸

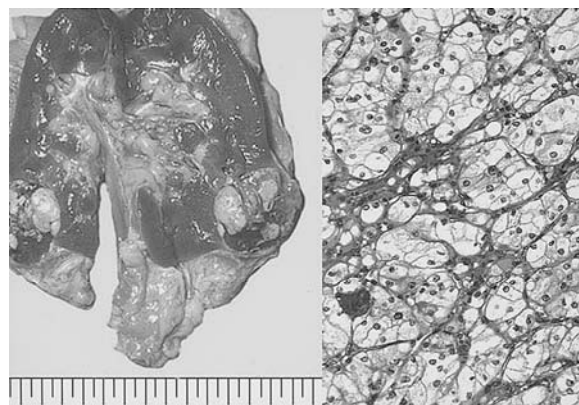


Fig. 1. Macroscopic (left) and microscopic finding (right, HE stain, $\times 40$) of primary renal cell carcinoma.

では潰瘍性病変は癒痕化しているだけであった。鉄剤投与などにより貧血は改善したが体重減少 (76→69 kg) と便潜血陽性であったため 8 月 26 日再度、上部消化管内視鏡検査を行い、十二指腸に腫瘍性病変を認めた。同部位生検にて低分化腺癌の診断をうけ、9 月 26 日に十二指腸癌のため消化器内科に入院した。

入院時現症：身長 169 cm，体重 69 kg，体温 36.2 °C，血圧 140/80 mmHg。栄養状態は良好。理学的所見は眼球結膜に黄疸なく，眼瞼結膜に軽度貧血があった。胸部に異常なく表在リンパ節も触知しなかった。腹部は肋骨弓下横切開創を認め，右季肋下に手拳大の腫瘤を触知した。同部位に圧痛は認めなかった。

入院時検査所見：血液末梢血；WBC 9,450/ μ l，RBC 436万/ μ l，Hb 12.4 g/dl，PLT 26.9万/ μ l。生化学；Na 133 mEq/l，K 4.4 mEq/l，Cl 97 mEq/l，BUN 15 mg/dl，Cr 0.73 mg/dl，GOT 17 IU/l，GPT 16 IU/l，LDH 161 IU/l，T-Bil 0.2 mg/dl，ALP 259 IU/l， γ -GTP 93 IU/l，CRP 4.28 mg/dl。軽度貧血があり，胆道系酵素 ALP， γ -GTP はそれぞれ正常，軽度高値，T-Bil，GOT，GPT は正常範囲であった。空腹時血糖は 271 mg/dl であった。

腫瘍マーカー：CA19-9 5.0 U/ml 以下，CEA 2.0 ng/ml といずれも正常値であった。

検尿一般：定性蛋白 (－)，糖 (2+)。尿沈渣；WBC 1～2/hpf，尿細胞診；陰性。

上部消化管内視鏡検査：十二指腸の 2nd portion に管腔の約半周を占める不整な隆起性病変が 3rd portion まで約 5～6 cm の範囲にわたり連続していた。隆起部は白苔でおおわれ，潰瘍性病変が散在していた。辺縁は明瞭で周堤が粘膜下腫瘍様に隆起しているのが目立った (Fig. 2)。

画像診断：腹部造影 CT 検査では臍鉤部に径 6 cm の bulky な腫瘤を認め，著明な hypervascularity を呈していた。十二指腸下行脚から水平脚にかけて浸潤を伴い，上臍十二指腸静脈から門脈本幹にかけて腫瘍塞



Fig. 2. Upper gastrointestinal endoscopy revealed an ulcerated, bleeding duodenal tumor.

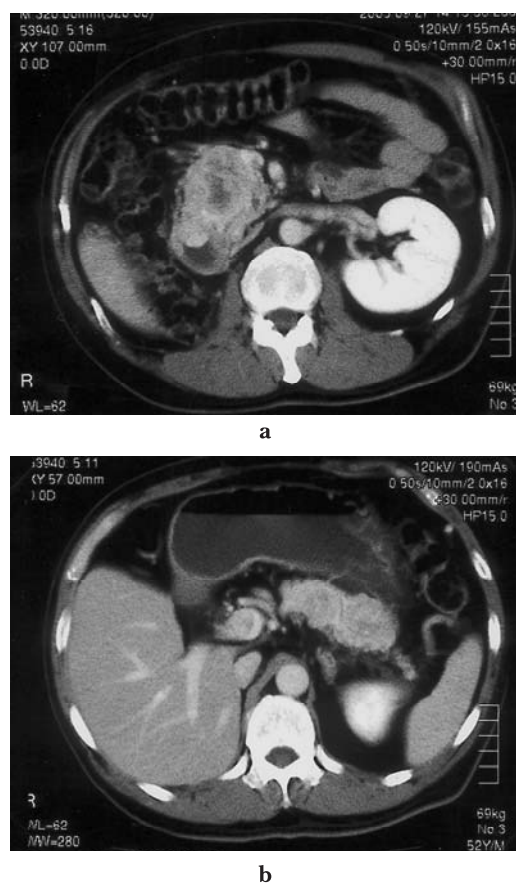


Fig. 3. Computed tomogram with contrast enhancement revealed a hypervascular tumor on the duodenum (3a) and pancreas (3b).

栓を認めた。また，膵体尾部にも径 4 cm 大の腫瘤を認めた (Fig. 3)。

病理組織学的所見 (生検)：粘膜下層に淡明な細胞質と類円形核を有する腺癌細胞が増殖しており，胞巣を形成しながら深部に浸潤していた。低分化腺癌であるが消化器癌としては典型的ではなく，clear cell carcinoma 類似の腫瘍細胞とも考えられ腎細胞癌の転

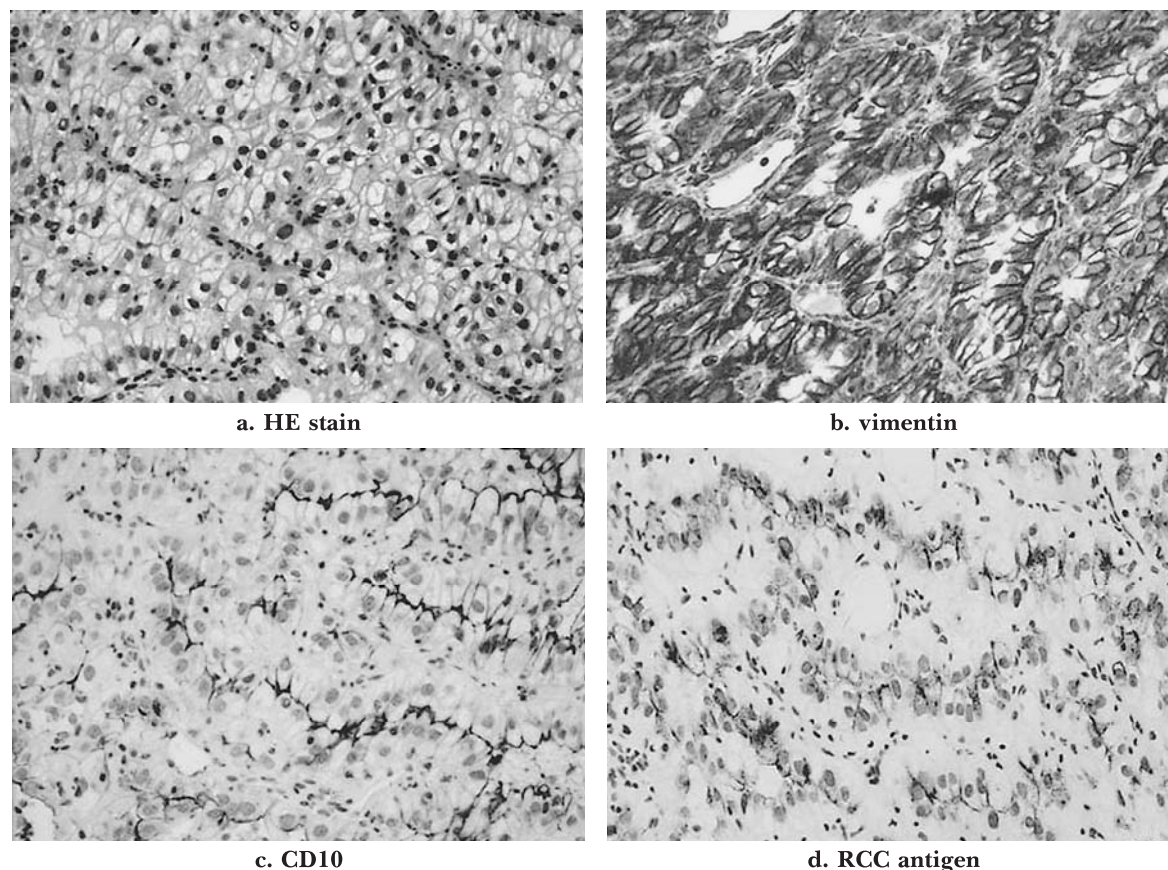


Fig. 4. Metastatic lesion of RCC. a: Histopathological examination showed proliferation of tumor cells with pale cytoplasm in alveolar fashion suggesting metastasis from clear cell carcinoma of renal origin (HE stain, $\times 20$). b-d: Immunohistochemical positivity for vimentin, CD10 and RCC marker ($\times 20$).

移病巣の可能性も示唆された (Fig. 4a).

入院後経過: 当科 (泌尿器科) に腎細胞癌の晩期転移の可能性につき, コンサルトされ病理追加検査を依頼した. 免疫組織化学による特殊染色として vimentin, CD10, RCC antigen が陽性であった (Fig. 4b, c, d). Vimentin は腫瘍細胞の細胞質に diffuse に, CD10 と RCC antigen は細胞質辺縁部に染色されていた. 以上の所見より, 腎細胞癌の膵・十二指腸再発転移と診断した. リンパ節転移, 他臓器への転移はないが, 明らかな門脈腫瘍塞栓があり, 現時点での根治切除は不可能であると判断した. まず免疫療法として IFN 投与を予定していたが, 10月6日右季肋部痛を自覚, 食欲低下や嘔気が出現し10月11日より絶食, 輸液管理とした. 胃内ガス貯留が著明となり, 機械的イレウスのため10月14日姑息的に当院消化器外科で胃空腸吻合術を施行した. 膵に成人手拳大の腫瘍を触知したが十二指腸と一塊となった腫瘍には外科的処置を行わなかった. その他, 播種性病変は明らかでなかった. 術後, 天然型 IFN α (OIF $^{\circledR}$ 500万 IU, 週3回) 投与を開始した. しかし, 反復する消化管出血により貧血が進行し, 適宜輸血を行っていた. IFN 投与は全身状態の悪化にて中止し, 悪液質の進行にて2006年1月24日癌死した.

考 察

腎細胞癌は肺, 肝, 骨などへ転移する頻度が高く, 消化管への転移の報告は少ない. 小腸転移の頻度は4%で十二指腸ではさらに低い^{2,3)}. われわれが調べた限りでは報告例は18例であった (後述). 転移経路は血行性, リンパ行性, 直接浸潤が考えられるが, 血行性転移が多く, 本症例は静脈内に腫瘍塞栓が存在し, 血行性転移と考えられた.

腎細胞癌の晩期再発は腎摘除術後10年以上経過後の発症と定義されており, その頻度は11%と報告されている⁴⁾. そのため手術後, 長年にわたり経過観察を必要とされる. 晩期再発する理由については, ①腫瘍細胞が何年間も休止期の状態で宿主に存在する. ②生体の免疫機構により抑制されていた微小転移巣が免疫力低下によって急速に表面化してくる, と考えられている⁵⁾.

一般に腎細胞癌の転移症例に対する治療として放射線や化学療法はあまり期待できず孤立性転移を早期に発見し, 手術を行う以外には有効な治療法がない. 免疫療法として IFN α の奏効率は20%前後で肺転移に関してはより高い効果が得られることが多い⁶⁾. 消化管出血, 閉塞などの臨床症状を認めている場合は外科治

療は困難で免疫療法に頼らざるをえない。

予後に関しては、転移巣切除後5年生存率30%といわれているが⁷⁾、晩期再発に関しては報告が少ない。膵・十二指腸転移の予後については転移巣切除後3年に近い生存の報告はあるが⁸⁾、長期生存は望めない。

一般的に消化管における転移性腫瘍の形態の1つに中心に比較的大きな陥凹を有する隆起性病変、いわゆる牛眼像 (bull's eye sign) と表現される粘膜下腫瘍様の像を呈することが多く⁹⁾、本症も同様の所見であった。腎癌の進展速度には rapid growing type, slow growing type があることが知られている。晩期再発は slow growing type であるとされ、転移巣が発見されれば発育が緩徐であることより孤立性のみならず多臓器転移例に対して積極的に切除すべきとされている¹⁾。

画像上は造影 CT で腎細胞癌の特徴である hyper-vascularity を反映して強く enhance される腫瘍として描出され、本症も同様であった。原発性十二指腸・膵腫瘍との鑑別には CT 所見も典型的であったが、加

えて病理組織において Renal Cell Carcinoma Marker (RCC antigen) は有用であった。この抗体は human proximal nephrogenic renal antigen (gp200) を認識し、gp200 は原発性腎癌93%、転移巣84%に発現している¹⁰⁾。また、vimentin は間葉系組織由来の中間フィラメントで CD10 は細胞膜関連 neutral エンドペプチダーゼであり、ともに通常型の腎細胞癌において有用な marker として認識されている^{11, 12)}。

転移性膵腫瘍の大半は無症状であるのに対して、腎細胞癌からの十二指腸転移症例のほぼ全例が消化管出血をみる¹³⁾。膵・十二指腸の転移は発生学的には迷入膵がしばしば十二指腸に認められることより可能性はあり、その他の見解では両臓器ともお互いに近接し同経路の血液供給を共有しており、いわば転移臓器としては同一性を有するためという説明がされている¹³⁾。また転移性膵腫瘍は原発巣として肺癌、腎細胞癌、乳癌、悪性黒色腫が多い。一般に悪性腫瘍の膵転移は多くの場合、多臓器転移を伴っており、すでに

Table 1. Summary of renal cell carcinoma with duodenal metastasis

	報告者	年度	年齢	性別	前治療, 病期	期間	症 状	他部位 転移巣	治 療	転 帰
1	Lynch-Nyhan ²⁾	1987	16	男性	右腎摘, IVC 塞栓	1 年	上腹部, 消化 管出血	傍大動脈 LN	動脈塞栓	6 カ月 生
2	〃	〃	61	男性	左腎摘, 転移なし	6 年	閉塞性黄疸	肺	PTCD, 動脈 塞栓	6 カ月 死
3	〃	〃	71	男性	右腎摘	2 年	タール便	IVC 塞栓	拒否	記載なし
4	Freedman ⁸⁾	1992	65	男性	右腎摘, stage I	12 年	タール便, 倦 怠感, 貧血	なし	膵十二指腸切 除	3 年 6 カ 月 生
5	Kanai ¹⁷⁾	〃	73	女性	右腎摘	18 年	タール便, 貧 血	膵, 小腸, 肝門索	動脈塞栓, 膵 全摘, その他	2 年 生
6	Tharakan ¹⁹⁾	1994	43	男性	右腎摘	同時	心窩部痛, 嘔 吐, 体重減少	肝直接浸潤	胃空腸切除, 放射線療法	6 カ月 死
7	Toh ²⁰⁾	1995	59	女性	左腎摘, stage I	10 年	腹痛, 昏睡, 消化不良, 体 重減少	なし	十二指腸切除	6 カ月 生
8	横山ら ²¹⁾	〃	64	男性	左腎摘, stage II	1 年	タール便	なし	膵頭十二指腸 切除	記載なし
9	岡崎ら ³⁾	1996	65	男性	左腎摘	12 年	肝機能障害	なし	膵十二指腸切 除	1 年 死
10	Hashimoto ¹⁶⁾	1998	67	男性	左腎摘	14 年 1 カ月	タール便	膵	膵十二指腸切 除, IFN 療 法	2 年 生
11	Yavascaoglu ¹⁵⁾	1999	63	男性	なし	—	下血	膵	膵十二指腸切 除	11 カ月 生
12	杉田ら ¹⁴⁾	2000	55	男性	右腎摘, stage II	13 年	貧血, 便潜血	膵, 肝, 肺	IFN 療法	1 年 生
13	Nabi ²²⁾	2001	40	男性	右腎摘, stage IIIB	1 年 10 カ月	心窩部痛, 嘔 吐	精巣, 後腹 膜 LN	IFN 療法	術後 7 日 死
14	朝隈ら ¹⁸⁾	〃	54	男性	右腎摘	13 年	貧血, 便潜血	膵, 肝, 肺	IFN 療法	記載なし
15	Hashimoto ¹³⁾	〃	57	男性	左腎摘, stage II	11 年	貧血, 消化管 出血	膵	膵十二指腸切 除	18 カ月 生
16	永島ら ²³⁾	2002	72	男性	左腎摘, IFN 療法	7 年	検診	なし	十二指腸部分 切除	記載なし
17	Chang ²⁴⁾	2004	54	女性	右腎摘, stage II	9 年	タール便, 貧 血	なし	胃全摘	10 カ月 生
18	Loualidi ²⁵⁾	〃	76	男性	右腎摘	5 年	貧血	なし	放射線療法	記載なし 生
19	自験例	2005	52	男性	右腎摘	13 年	貧血, 消化管 出血	膵, 傍大動 脈 LN	IFN 療法	5 カ月 死

IVC : 下大静脈, LN : リンパ節, IFN : インターフェロン, PTCD : 経皮経肝胆道ドレナージ。

増大していることで手術適応でないことが多い。しかし、腎細胞癌による膵転移は多臓器転移を伴わないことが多く、切除報告例は意外と多い。

Table 1 に腎細胞癌の十二指腸転移の記載がある報告例を集計した(ただし、膵転移からの直接浸潤や圧排などによる症例は除いた)。膵・十二指腸同時転移例は本邦・欧米それぞれ5例、1例の計6例の報告があり、全例において同様に消化管出血をきたしている^{13~18)}。4例が外科的に切除され、2例がIFN療法を行われている。十二指腸転移例の予後に関して切除可能であったもの11例^{3, 8, 13, 15~17, 19~21, 23, 24)}、不可能であったもの7例^{2, 14, 18, 22, 25)}、IFN療法が有効であった症例¹⁴⁾もあり、期間として最長3.5年の生存例⁸⁾もみられた。

本症例は発見時すでに進行しており、bulky massで門脈に腫瘍塞栓が存在し根治切除は不能であった。閉塞症状を解除するため姑息的手術のみ行い術後、経口摂取が可能となり患者のQOLを一時的に改善し得た。しかし、消化管出血を繰り返し輸血による対症療法に終始するようになった。消化管出血に対しては動脈塞栓を施行し、軽減したという報告²⁾もあるが、本症例では消化管自体が虚血により壊死し、状態がさらに悪化することが危惧されるため断念した。発見時期が早ければ少しでも有効性が期待できる免疫療法を一定期間施行できる機会があったかもしれない。

6カ月ごとの当科定期受診をしていたにもかかわらず、その期間内で腫瘍再発が急速に増大した。既往歴として消化管の潰瘍性病変があり、十二指腸の壁外性に転移巣が増大し、内腔面への病変の進行変化に乏しく、病態把握が困難であったことは否めない。腎細胞癌の手術既往があれば腎癌の生物学的特性に留意した綿密な精査が重要であることを実感した。

結 語

根治的腎摘除術から13年後に再発を来した腎細胞癌膵・十二指腸転移の症例を報告した。

文 献

- 1) Sullivan WG, Cabot EB and Donohue RE: Metastatic renal cell carcinoma. *Urology* **15**: 375-378, 1980
- 2) Lynch-Nyhan A, Fishman EK, Kadir S, et al.: Diagnosis and management of massive gastrointestinal bleeding owing to duodenal metastasis from renal cell carcinoma. *J Urol* **138**: 611-613, 1987
- 3) 岡崎 誠, 宮本敦史, 藤本憲一, ほか: 術後12年目に再発した腎癌の孤立性十二指腸乳頭部転移の1例. *外科* **58**: 1898-1900, 1996
- 4) McNichols DW, Segura JW and De Weerd JH: Renal cell carcinoma in long-term survival and late recurrence. *J Urol* **126**: 17-23, 1981
- 5) Nakano E, Fujioka H, Sonoda T, et al.: Late recurrence of renal cell carcinoma after nephrectomy. *Eur Urol* **10**: 347-349, 1987
- 6) 滝川 浩, 香川 征, 吉本 純, ほか: 腎細胞癌転移巣に対するインターフェロン α の効果. *西日泌尿* **51**: 406-410, 1989
- 7) 岡崎 誠, 金井俊雄, 平井健清, ほか: 腎癌術後16年目の多発膵転移に対する膵全摘術. *手術* **51**: 1403-1408, 1997
- 8) Freedman AI, Tomaszewski JE and Van Arsdalen KN: Solitary late recurrence of renal cell carcinoma presenting as duodenal ulcer. *Urology* **39**: 461-463, 1992
- 9) 梅垣英次, 平田一郎, 江頭由太郎, ほか: 胃の転移性腫瘍. *臨消内科* **10**: 509-512, 1997
- 10) Yoshida SO and Imam A: Monoclonal antibody to a proximal nephrogenic renal antigen: immunohistochemical analysis of formalin-fixed, paraffin-embedded human renal cell carcinomas. *Cancer Res* **49**: 1802-1809, 1989
- 11) Young AN, Amin MB, Moreno CS, et al.: Expression profiling of renal epithelial neoplasms: a method for tumor classification and discovery of diagnostic molecular markers. *Am J Pathol* **158**: 1639-1651, 2001
- 12) Simsir A, Chhieng D, Wei XJ, et al.: Utility of CD10 and RCCma in the diagnosis of metastatic conventional renal-cell adenocarcinoma by fine-needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol* **33**: 3-7, 2005
- 13) Hashimoto M, Miura Y, Matsuda M, et al.: Concomitant duodenal and pancreatic metastasis from renal cell carcinoma: report of a case. *Surg Today* **31**: 180-183, 2001
- 14) 杉田光司, 北川敬丈, 吉田由紀子, ほか: 根治的腎摘出術後再発を来したインターフェロンが有効であった腎細胞癌十二指腸転移の1例. *Progress of Digestive Endoscopy* **57**: 68-70, 2000
- 15) Yavasoglu I, Korun N, Oktay B, et al.: Renal cell carcinoma with solitary synchronous pancreaticoduodenal and metachronous periprostatic metastases: report of a case. *Surg Today* **29**: 364-366, 1999
- 16) Hashimoto M, Watanabe G, Matsuda M, et al.: Management of the pancreatic metastases from renal cell carcinoma: report of four resected cases. *Hepato-Gastroenterology* **45**: 1150-1154, 1998
- 17) Kanai T, Aoki A, Okazeri S, et al.: Successful aggressive treatment against multiple intra-abdominal metastases from renal cell carcinoma 18 years after nephrectomy. *Jpn J Clin Oncol* **22**: 216-220, 1992
- 18) 朝隈純一, 辻 明, 高橋英二, ほか: 根治的腎摘除術後13年目に十二指腸転移を来した腎細胞癌の1例. *泌尿器外科* **14**: 787, 2001
- 19) Tharakan J, Iasacs P and Morris EA: Renal carci-

- noma metastases presenting as duodenal obstruction. *Am J Gastroenterol* **90**: 683-684, 1995
- 20) Toh SKC and Hale JE: Late presentation of a solitary metastasis of renal cell carcinoma as an obstructive duodenal mass. *Postgrad Med* **72**: 178-179, 1996
- 21) 横山 剛, 渡邊五朗, 橋本雅司, ほか: 腎細胞癌術後, 孤立性十二指腸転移を切除しえた1例. *日臨外会誌* **56**: 2521, 1995
- 22) Nabi G, Gandhi G and Dogra PN: Diagnosis and management of duodenal obstruction due to renal cell carcinoma. *Trop Gastroenterol* **22**: 47-49, 2001
- 23) 永島琢也, 高橋正純, 渡辺一輝, ほか: 腎細胞癌の十二指腸副乳頭転移の1例. *日臨外会誌* **63**: 2349, 2002
- 24) Chang WT, Chai CY and Lee KT: Unusual upper gastrointestinal bleeding due to late metastasis from renal cell carcinoma: a case report. *Kaohsiung J Med Sci* **20**: 137-141, 2004
- 25) Loualidi A, Spooren PFMJ, Grubben MJAL, et al.: Duodenal metastasis: an uncommon cause of occult small intestinal bleeding. *Neth J Med* **62**: 201-205, 2004

(Received on February 20, 2006)

(Accepted on May 31, 2006)